

- lymphedema, dendritic cell, monocyte, B- and NK-cell (DCML) deficiency, and myelodysplasia. *Eur J Pediatr.* 2012, 171:1273-6.
- 5) Suri D, Singh S, Rawat A, Gupta A, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsuiki N, Ohara O, Bilhou-Nabera C, Proust A, Ahluwalia J, Dogra S, Saikia B, Walker Minz R, Sehgal S. Clinical profile and genetic basis of Wiskott-Aldrich syndrome at Chandigarh, north India. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012, 30:71-8.
 - 6) Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clin Endocrinol.* 2012 (in press)
 - 7) Kawai T, Saito M, Nishikomori R, Yasumi T, Izawa K, Murakami T, Okamoto S, Mori Y, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Ohmori K, Nakahata T, Heike T. Multiple reversions of an IL2RG mutation restore T cell function in an X-linked severe combined immunodeficiency patient. *J Clin Immunol.* 2012, 32:690-7.
 - 8) Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, Ohara O, Kamae C, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Hershfield MS, Ariga T, Miyawaki T. Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis. *Int J Hematol.* 2012, 95:692-6.
 - 9) Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1. *J. Clin. Microbiol.* 2013, 51:356-9.
 - 10) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor and Ig kappa-deleting recombination excision circles. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 (in press)
 - 11) Oshima K, Nagase T, Imai K, Nonoyama S, Obara M, Mizukami T, Nunoi H, Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, Ohara O. A dual reporter splicing assay using HaloTag-containing proteins. *Curr Chem Genomics.* 2012 (in press)
- ## 2. 学会発表
- 1) Clinical feature and Immunological abnormality of GATA2 mutation in Japan.; K. Honma, K. Imai, C. Kamae, H. Ishida, Y. Ito, S. Kojima, T. Yokosuka, H. Kanegane, T. Morio, Y. Sasahara, T. Fujiwara, H. Hari gae, Y. Hashii, O. Ohara, S. Nonoyama. The 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. (Florence Italy, Oct.3-6, 2012)
 - 2) Classification of common variable immunodeficiency by quantification of T cell receptor recombination excision circles (TREC) and IG Kappa-deleting recombination excision circles (KREC). C. Kamae, N. Nakagawa, H. Sato, K. Honma, N. Mitsuiki, O. Ohara, H. Kanegane, S. Pasic, Q. Pan-Hammarström, M.C. van Zelm, T. Morio, K. Imai, S. Nonoyama. (The 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. (Florence Italy, Oct.3-6, 2012)
 - 3) Complexities of Newborn Screening. S. Nonoyama. Annual Meeting Primary Immune Deficiency Disease North American Conference. (Chicago, USA, May 17-20, 2012)

- 4) Resources for Teaching Primary Immune Deficiency. S.Nonoyama. Annual Meeting Primary Immune Deficiency Disease North American Conference. (Chicago, USA, May 17-20, 2012)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書

患者臨床情報の分析、FACS解析、患者会との連携

研究分担者 宮脇 利男
富山大学大学院医学薬学研究部 小児科学 教授
NPO法人PIDつばさの会 理事長

研究要旨

分担者はPID患者支援団体NPO法人PIDつばさの会の理事長を務めている。本研究の目的である個人電子医療記録機能を有するPID患者レジストリPier (Primary immunodeficiency electronic record) の構築を達成するために、患者会の総会や勉強会に参加し、患者・家族に研究の趣旨についての理解を求めた。PIDは稀な疾患であり、専門家も少ないことから患者・家族の不安は少なくない。そこで、非会員であっても積極的に相談にあたった。Pierへの参加の拡大に努めた。

A. 研究目的

PID患者支援団体NPO法人PIDつばさの会の理事長として、個人電子医療記録機能を有するPID患者レジストリPierの構築を目的に、患者・家族の本研究の理解を求めることについて積極的に努めた。

B. 研究方法

患者会の総会や勉強会に参加し、PID患者レジストリPierの意義を患者・家族に説明した。また、患者相談にのり、より良い治療法の説明や専門機関への安心できる連結を図った。最終診断にあたっては、FACS解析や遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

採血を必要とする場合には、検体量および採取時の苦痛には十分な配慮

を行った。遺伝子解析については各種指針を遵守して、患者個人情報の保護について十分な配慮を行った。

C. 研究結果

PID患者レジストリPierの意義を理解する患者・家族が数多く生まれた。未診断例の一部では、FACS解析や遺伝子解析により最終診断にこぎつけることができた。

D. 考察

PIDはまれな疾患であり、専門家も少ないことから患者・家族の不安は少なくない。PID患者レジストリPierを通じて、病歴、治療経過に関する情報を、患者・家族自ら収集、分析することで、患者・家族に安心を届けることができる。

E. 結論

PID は治療法の改善により長期生存が可能になって来た。しかし、成人に達した例では、PID の主たる症状である易感染性に加え、予想外に自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併もみられることもある。そのような情報の共有を PID 患者レジストリ Pier で行うことができるものと期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書

患者臨床情報の解析、疫学調査、患者会との連携

研究分担者 原 寿郎

九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野 教授

NPO法人PIDつばさの会 理事

研究要旨

原発性免疫不全症候群の患者QOLと医療水準の向上に貢献するために研究を重点的に行った。患者家族や医療者への継続的情報提供をするため、患者支援団体による患者レジストリの構築に協力し、PIDJとの連携をとりながら患者や主治医の登録は継続してオンラインで行い、原発性免疫不全症候群に関する最新の情報を研究会、ホームページなどで医師、患者家族に提供した。また概説書を作成して患者家族会との連携を深め、講演会・相談会を行った。

A. 研究目的

原発性免疫不全症には200種類以上の疾患があり、専門医が不足し、適切な医療を受けられない場合がある。診断には遺伝子検査などの特殊検査を要することが多い。本研究は、オンラインでの患者登録などによる患者実態の把握、診断や治療に関する患者や主治医からの相談に対する専門的アドバイスを含む情報提供等を介して原発性免疫不全症患者QOLと医療水準の向上に貢献することを目的としている。

B. 研究方法

主治医に向けて患者の現状をPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ)上でupdateするよう依頼した。また、PIDに関する調査研究班で原発性免疫不全症候群の代表的な疾患の「患

者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説明書」を作成し、PIDに関する調査研究班分担研究者とPIDつばさの会会員に配布した。

C. D. 研究結果および考察

2012年には、431例が登録され、前年の399例に比べ8%増加した。184施設からの登録があった。男性254例(59%)、女性177例(41%)、生存例412例(96%)、死亡例11例であった。自己免疫疾患の合併が8.5%、リンパ組織(リンパ節、肝臓、脾臓、扁桃)腫脹を16.5%、合併症合併例を28.3%で認めた。カテゴリ別では、自己炎症性疾患が37%、抗体産生不全が16%、貪食細胞異常が10%、免疫不全を伴う症候群が10%、自然免疫不全が6%、複合免疫不全症が5%、免疫異常症が5%、補体異常症が1%であった。PIDJプロジェ

クト開始以来5年を経過しており、現在、登録患者の生命予後、遺伝子診断の結果について確認、解析中である。

「患者・家族のための原発性免疫不全症候群疾患概説明書」については、冊子体を作成し、PIDにおけるつばさの会などへの配布を行うのみならず、PIDJホームページに掲載を行い、ダウンロード可能なようにした。これにより、PIDの亜型について、それぞれの専門家の最新の情報をわかりやすく提供することで、患者も自身の病気への理解を深め、主治医とのコミュニケーションを促進することが可能になり、Pierの利用が増え、この疾患に対する医療水準を向上させることが可能になると考えられた。

E. 結論

患者とより多くの一般医に最新の情報を提供し、PIDJ およびと患者自身が情報を入力できる Pier への情報が充実することにより、患者、主治医、専門医のネットワークが構築でき、患者の QOL 向上に貢献すると考える。また説明書を update することにより、病気を正しく理解することに貢献できると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 77: 628-634, 2012
- 2) Obinata K, Lee T, Niizuma T, Kinoshita K, Shimizu T, Hoshina T, Sasaki Y, Hara T: Two cases of partial dominant interferon- γ receptor 1 deficiency that presented with different clinical courses of bacille Calmette-Guérin multiple osteomyelitis. *J Infect Chemother.* (in press)
- 3) Kusahara K, Hoshina T, Saito M, Ishimura M, Inoue H, Horiuchi T, Sato T, Hara T: Successful treatment of a patient with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome using a half-dose of etanercept. *Pediatr Int.* 54: 552-555, 2012
- 4) Hoshina T, Kusahara K, Saito M, Mizuno Y, Hara T: NKRP1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection. *Hum Immunol.* 73: 623-628, 2012
- 5) Yamamura K, Ihara K, Ikeda K, Nagata H, Mizuno Y, Hara T: Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Int J Immunogenet.* 39(2): 119-125, 2012
- 6) Onoyama S, Ihara K, Yamaguchi Y, Ikeda K, Yamaguchi K, Yamamura K, Hoshina T, Mizuno Y, Hara T: Genetic susceptibility to Kawasaki disease: analysis of pattern recognition receptor genes. *Hum Immunol.* 73: 654-660, 2012
- 7) Yamamura K, Joo K, Ohga S, Nagata H, Ikeda K, Muneuchi J, Watanabe M, Hara T: Thrombocytosis in asplenia syndrome with congenital heart disease: a previously unrecognized risk factor for thromboembolism. *Int J Cardiol.* 2012 (in press)
- 8) Shiraishi A, Ohga S, Doi T, Ishimura M, Takimoto T, Takada H, Miyamoto T, Abe Y, Hara T: Treatment choice of

immunotherapy or further chemotherapy for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 59: 265-270, 2012

- 9) Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S, Yokota S: Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 31: 1713-1721, 2012
- 10) Yokota S, Nishikomori R, Takada H, Kikuchi M, Nozawa T, Kanetaka T, Kizawa T, Miyamae T, Mori M, Heike T, Hara T, Imagawa T: Guidance on the use of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome in Japan. *Mod Rheumatol*. (in press)
- 11) Kitajima J, Inoue H, Ohga S, Kinjo T, Ochiai M, Yoshida T, Kusuhara K, Hara T: Differential transmission and postnatal outcome in triplets with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Development Pathol*. 15:151-155, 2012

総説 (和文)

1. 原 寿郎: 原発性免疫不全症(PID) - 悪性腫瘍、血液疾患を合併するPIDを中心に - 日本小児血液・がん学会雑誌 49(3): 237-241, 2012
2. 横田俊平、西小森隆太、高田英俊、菊池雅子、野澤 智、金高太一、木澤敏毅、宮前多佳子、森 雅亮、平家俊男、原 寿郎、今川智之: クリオピリン関連周期性発熱症候群に対する生物学的製剤治療の手引き

(2012) カナキヌマブ 日本小児科学会雑誌 116(9): 1337-1341, 2012

3. 高田英俊、大賀正一、原 寿郎: 自己炎症症候群. 特集 知っておきたい最新の免疫不全症候群分類 - 診断から治療まで - 小児科診療 76(3)、2012
4. 横田俊平、菊池雅子、野澤 智、木澤敏毅、金高太一、宮前多佳子、森雅亮、西小森隆太、高田英俊、平家俊男、原 寿郎、今川智之: クリオピリン関連周期性発熱症候群に対するヒト化抗 IL-1・モノクローナル抗体製剤カナキヌマブの効果 日本臨床免疫学会雑誌 35:23-29, 2012

著書

1. 原 寿郎: 原発性免疫不全症候群 Primary immunodeficiency syndrome 今日の治療と看護 (改訂第3版)、編集: 永井良三/大田 健、南江堂、東京、2012 (印刷中)
2. 原 寿郎: 免疫疾患 標準小児科学 第8版 監修: 内山 聖、編集: 原 寿郎/高橋孝雄/細井 創、医学書院、東京、2012 (印刷中)
3. 原 寿郎: 第1章: 血液系疾患の医療 ニーズ 第3節 原発性免疫不全症候群希少疾患/難病の診断・治療と製品開発 (株)技術情報協会、2012年10月、東京、p593-610
4. 原 寿郎: 発熱の診断における自己炎症性疾患・原発性免疫不全症の位置づけ 自己炎症性疾患・自己免疫不全症とその近縁疾患、編集: 近藤直実/平

家俊男、診断と治療社、2012年11月、東京 p47-52

5. 原 寿郎：23 免疫不全 免疫学コア講義 改訂3版、編集：熊ノ郷淳/阪口薫雄/竹田 潔/吉田裕樹、南山堂、2012年11月、東京 p234-252
6. 原 寿郎：発熱の原因と診断 小児の発熱 A to Z、編著：原 寿郎、診断と治療社、2012年4月、東京、p1-12
7. 原 寿郎：その他の自己免疫・免疫関連疾患 小児の発熱 A to Z、編著：原 寿郎、診断と治療社、2012年4月、東京、p103-105
8. 原 寿郎：自己炎症性疾患 総論 小児の発熱 A to Z、編著：原 寿郎、診断と治療社、2012年4月、東京、p198-199
9. 原 寿郎：Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) 小児の発熱 A to Z、編著：原 寿郎、診断と治療社、2012年4月、東京、p215-217

報告書

1. 石村匡崇、野崎高史、高田英俊、井原健二、今井耕輔、森尾友宏、小林正夫、野々山恵章、原 寿郎：原発性免疫不全症候群疫学調査二次調査結果 内分泌疾患に関して 厚生科学研究費補助金難治性疾患克服研究研究事業 原発性免疫不全症に関する研究班 平成23年度研究報告書 2012、47-52
2. 高田英俊、吉川秀人、今泉益栄、野々山恵章、七條光一、島袋陽子、喜瀬智郎、Capucine Picard、Jean-Laurent Casanova、原 寿郎：自然免疫の異常による原発性免疫不全症の臨床像

と診断 厚生労働省原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成23年度総括・分担研究報告書 86-90

学会発表

1. Miyawaki T, Kanegane H, Imai K, Yamada M, Takada H, Nonoyama S, Ariga T, M Bexon, M Rojavin, Kobayashi M, Hara T: Efficacy and safety of Hizentra®, a subcutaneous immune globulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 3-6, 2012, Florence, Italy
2. Takada H, Ishimura M, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, Nishikomori R, Morio T, Heike T, Kobayashi M, Ariga S, Tsuchiya S, Nonoyama S, Miyawaki T, Hara T: Nation-wide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan: 2008. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 3-5, 2012, Firenze
3. Takada H, Nozaki M, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. 15th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. Oct 3-5, 2012, Firenze
4. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine Complications in Primary Immunodeficiency Diseases in Japan. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. May 17-19, 2012, Seoul, Korea

国内学会・厚生労働省研究班会議

1. 古賀友紀、住江愛子、高田英俊、大賀正一、原 寿郎：悪性リンパ腫合 Wiskott-Aldrich 症候群に対して R-CHOP 療法に引き続き骨髄非破壊同種骨髄移植を施行した 17 歳の一例 第 34 回日本造血細胞移植学会総会 2012. 2. 25 大阪
2. 石村匡崇、高田英俊、土居岳彦、平家俊男、小林正夫、有賀 正、土屋 滋、野々山恵章、宮脇利男、原 寿郎：原発性免疫不全症全国疫学調査結果報告 第 115 回日本小児科学会 2012. 4. 20-22 福岡
3. 石村匡崇、高田英俊、土居岳彦、金兼弘和、森尾友宏、宮脇利男、原 寿郎：原発性免疫不全症全国疫学調査結果より XLA と CVID に関して 第 115 回日本小児科学会 2012. 4. 20-22 福岡
4. 野崎高史、高田英俊、石村匡崇、井原健二、今井耕輔、森尾友宏、小林正夫、野々山恵章、原 寿郎：原発性免疫不全症 (PID) の合併症としての内分泌疾患：PID の全国疫学調査結果より第 115 回日本小児科学会学術集会 2012. 4. 20-22 福岡
5. 小野宏彰、瀧本智仁、石村匡崇、高田英俊、野村明彦、大賀正一、原 寿郎：高 IgE 症候群に肺非結核性抗酸菌症を合併した 2 例の考察 第 44 回日本小児感染症学会 2012. 11. 23-25 小倉
6. 浦田万起子、二宮崇人、綿貫圭介、瀧本智仁、石村匡崇、金城唯宗、落合正行、土居岳彦、高田英俊、大賀正一、原 寿郎、森尾友宏、松本隼人：X 染色体不活化異常により発症した Wiskott-Aldrich 症候群の女児例 第 469 回日本小児科学会福岡地方会 2012. 4. 14 福岡
7. 瀧本智仁、小野宏彰、浦田万起子、綿貫圭介、二宮崇人、石村匡崇、金城唯宗、落合正行、土居岳彦、森尾友宏、高田英俊、大賀正一、原 寿郎：X 染色体不活化異常により発症した Wiskott-Aldrich 症候群の女児例 第 2 回日本血液学会九州地方会 2012. 7. 7 福岡
8. 瀧本 智仁、小野宏彰、浦田万起子、綿貫圭介、二宮崇人、石村匡崇、金城唯宗、落合正行、土居岳彦、森尾友宏、高田英俊、大賀正一、原 寿郎：X 染色体不活化異常により発症した Wiskott-Aldrich 症候群の女児例 第 3 回九州地区免疫不全症研究会
9. Takimoto T, Ishimura M, Takada H, Morio T, Hara T: A Japanese female case of Wiskott-Aldrich syndrome With skewed X chromosome inactivation. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 2012. 12. 5-7 神戸
10. Takada H, Ishimura M, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. 第 41 回日本免疫学会 2012. 12. 6-8 神戸
11. 原 寿郎：自然免疫と小児疾患 第 149 回日本小児科学会鹿児島地方会 2012. 2. 5 鹿児島
12. 石村匡崇、野崎高史、高田英俊、井原健二、今井耕輔、森尾友宏、小林正夫、野々山恵章、原 寿郎：原発

- 性免疫不全症候群疫学調査二次調査
結果 内分泌疾患に関して 厚生科
学研究費補助金（難治性疾患克服研
究研究事業）原発性免疫不全症に関
する研究班班会議 2012. 1. 20 東京
13. 高田英俊、吉川秀人、今泉益栄、野々
山恵章、七條光一、島袋陽子、喜瀬
郎、Capucine Picard Jean-Laurent
Casanova 自然免疫の異常による原
发性免疫不全症の臨床像と診断厚生
科学研究費補助金（難治性疾患克服
研究研究事業）原発性免疫不全症に
関する研究班班会議2012. 1. 20 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究会・講演会・懇話会

原 寿郎：自然免疫異常と小児疾患
第 15 回岐阜小児感染症懇話会
2012. 3. 1 岐阜

患者家族会との勉強会

PIDJつばさの会 九州ブロック勉強
会 2012. 8. 26 福岡

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書

患者レジストリの構築

研究分担者 小原 収
公益財団法人かずさDNA研究所 副所長
ヒトゲノム研究部門 部長

研究要旨

患者支援団体による患者レジストリの構築に協力し、将来的に貴重な臨床研究基盤としての役割も果たしうるように、一般医・専門医のための免疫不全症データベース (PIDJ) とのネットワーク化の可能性を踏まえたウェブサーバー系を立ち上げた。セキュリティー設定、データベース機能のバグ出し、外部サーバーの運用調整を実施し、患者レジストリーサイト Pier の試験運用を開始した。

A. 研究目的

本研究は、原発性免疫不全症 (PID) 患者支援団体 NPO 法人 PID つばさの会との連携より個人電子医療記録機能を持つ患者レジストリ Pier を構築し、患者背景、病歴、治療経過に関する情報を、自ら収集、分析し、一般医師および PID 専門医によって構築された PIDJ データベースとそれをハブにした PIDJ ネットワークに提供することで、PID 研究を加速し、より効果的な診療に役立て、患者の予後を改善することを目的とする。

B. 研究方法

- 患者、主治医、PID調査研究班、基礎研究者からのニーズを聞き取り、必要な機能の選定を行い、委託業者により Pier レジストリの構築を行う。
- 患者から同意が得られた場合、ID・パスワードが、PID つばさの会事務局より発行される。これにより通常のインターネットブラウザ (スマートフォ

ン・タブレット端末を含む) を介して、KDRI に設置されたセキュアサーバー内の Pier レジストリに登録し、その機能 (基本情報に加え、受診歴、症状の変化、検査歴、治療内容、など) を利用することが可能となる。Pier レジストリは、各患者本人のものしか閲覧・利用できず、お互いの情報は見ることができない。一方、匿名化したデータについては、統計解析等に利用可能である。

- このためのサーバーを設置し、それが一定のセキュリティーを保ちつつ、外部からの書き込みと閲覧が可能であり、適切にデータベースとして運用可能であるかどうかを確認する。

(倫理面への配慮)

当分担研究では、かずさ DNA 研究所には匿名化後の情報のみが蓄積されるが、それでも十分なセキュリティーが保たれる

ように、データ入力・閲覧にはパスワード・IDによる制限を書けて公開サーバー上に設置することとした。

C. 研究結果

研究代表者と共同して、既に広く臨床医が利用している免疫不全症臨床アーカイブであるPIDJの構造を参考にして、患者利用を前提としたウェブサイトPierの仕様を決定した。委託業者が作製したPierレジストリのウェブサイト公開のための外部サーバーを新たにかずさDNA研究所にセットアップし、開発されたソフトウェアをインストールし、外部公開を実現した。公開されているURLは次の通りである。

<http://pier.kazusa.or.jp/pier/jsp/>

このサイトの運用に際して見られるバグを検出し、委託業者と協議を繰り返し、そうしたバグ除去を行った。

PID専門医からの求めに応じて、キャピラリーDNAシーケンシングとPCR法の併用による通常の方法により遺伝子検査も実施した。

D. 考察

1) 達成度について

予算的な制約により遺伝子検査については従来法での取り組みのみに留まったが、初年度に予定していた研究課題はほぼ達成できた。

患者レジストリであるPierのための外部サーバーを立ち上げ、本レジストリの立ち上げ準備を終えられたことは、まず国内の患者自らが自らの健康状態を把握するための基盤ができたことを意味する。このPierレジストリが他の臨床アーカイブと連携することにより、必ずしも必要でない治療を避けるなどの医療経済的な意義が生じる事が期待される。

次年度以降、PIDJアーカイブとの連携により、我が国のPID症例のより広い収集が実現でき、それが本邦におけるPID

診断法の確立やより精度の高い治療法開発に結びつくことが期待される。

E. 結論

原発性免疫不全症(PID)患者支援団体NPO法人PIDつばさの会との連携より個人電子医療記録機能を持つ患者レジストリPierを構築できた。このレジストリー機能をもつ外部サーバーはかずさDNA研究所で維持・運用されており、今後の改良の際にもPIDつばさの会と本研究班、ならびにかずさDNA研究所の連携関係を維持しながら進めていく必要があるが、かずさDNA研究所ではPIDの遺伝子解析も集中的に行われており、統合的なPID情報拠点として発展するための基盤が整備できたと考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wada T, Muraoka M, Toma T, Imai T, Shigemura T, Agematsu K, Haraguchi K, Moriuchi H, Oh-Ishi T, Kitoh T, Ohara O, Morio T, Yachie A. Rapid Detection of Intracellular p47phox and p67phox by Flow Cytometry; Useful Screening Tests for Chronic Granulomatous Disease. *J Clin Immunol.* 2013 [Epub ahead of print]
- 2) Shirasaki Y, Yamagishi M, Shimura N, Hijikata A, Ohara O. Toward an understanding of immune cell sociology: real-time monitoring of cytokine secretion at the single-cell level. *IUBMB Life.* 2013 65(1):28-34.
- 3) Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision

- circles. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 [Epub ahead of print]
- 4) Kawasaki Y, Toyoda H, Otsuki S, Iwasa T, Iwamoto S, Azuma E, Itoh-Habe N, Wada H, Fujimura Y, Morio T, Imai K, Mitsuiki N, Ohara O, Komada Y. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein mutation in an infant with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2012 [Epub ahead of print]
 - 5) Oshima K, Nagase T, Imai K, Nonoyama S, Obara M, Mizukami T, Nunoi H, Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, Ohara O. A Dual Reporter Splicing Assay Using HaloTag-containing Proteins. *Curr Chem Genomics*. 2012 6:27-37.
 - 6) Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo N. Autosomal-Dominant Chronic Mucocutaneous Candidiasis with STAT1-Mutation can be Complicated with Chronic Active Hepatitis and Hypothyroidism. *J Clin Immunol*. 2012 32(6):1213-20.
 - 7) Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama K, Yamazaki Y, Chida N, Ohara O, Kobayashi I, Ariga T. Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. *J Immunol*. 2012 189(3):1521-6.
 - 8) Suri D, Singh S, Rawat A, Gupta A, Kamae C, Honma K, Nakagawa N, Imai K, Nonoyama S, Oshima K, Mitsuiki N, Ohara O, Bilhou-Nabera C, Proust A, Ahluwalia J, Dogra S, Saikia B, Minz RW, Sehgal S. Clinical profile and genetic basis of Wiskott-Aldrich syndrome at Chandigarh, North India. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012 30(1):71-8.
 - 9) Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Behniafard N, Abolhassani H, Tabassomi F, Hemmat M, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Rezaei N. Severe primary antibody deficiency due to a novel mutation of mu heavy chain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012 22(1):78-9.
 - 10) Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, Ohara O, Kamae C, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Hershfield MS, Ariga T, Miyawaki T. Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis. *Int J Hematol*. 2012 95(6):692-6.
 - 11) Izawa K, Hijikata A, Tanaka N, Kawai T, Saito MK, Goldbach-Mansky R, Aksentijevich I, Yasumi T, Nakahata T, Heike T, Nishikomori R, Ohara O. Detection of base substitution-type somatic mosaicism of the NLRP3 gene with >99.9% statistical confidence by massively parallel sequencing. *DNA Res*. 2012 19(2):143-52.
 - 12) Mizuno T, Sakai H, Nishikomori R, Oshima K, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Ishige T, Tamura K, Arakawa H. Novel mutations of MVK gene in Japanese family members affected with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Rheumatol Int*. 2012 32(12):3761-4.
- ## 2. 学会発表
- 第3回関東甲越免疫不全症研究会「次世代シーケンサーにより、原因遺伝子の同定に至った CVID の 1 例」釜江智佳子、満生紀子、小原明、野口恵美子、久保田健夫、本間健一、小原收、今井耕輔、野々山恵章 東京、2012年9月22日
- 第3回関東甲越免疫不全症研究会「PID ネットワークを介した PID 患者の遺伝子解析 (2007~2012年)」満

生 紀子、大嶋 宏一、今井 耕輔、
小原 收、森尾 友宏、水谷 修紀
東京、2012年9月22日

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies.
“Genetic Analysis for 207 Cases with
Primary Immunodeficiency (PID)
Consulted to A Single Center through
PID Network in Japan (PIDJ) in 5 Years
(2007-2011)”. N. Mitsuiki, K. Oshima,
K. Imai, O. Ohara, T. Morio, S. Mizutani,
Florence, Italy, October 3-6 2012

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies.
“Clinical features and immunological
abnormalities of GATA2 deficiency in
Japan.” K. Honma, K. Imai, C. Kamae, H.
Ishida, Y. Ito, S. Kojima, T. Yokosuka, H.
Kanegane, T. Morio, Y. Sasahara, T.
Fujiwara, H. Harigae, Y. Hashii, O.
Ohara, S. Nonoyama Florence, Italy,
October 3-6 2012

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies.
“GENETIC ANALYSIS OF
AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME
IN JAPAN” R. Nishikomori, J. Abe, K.
Izawa, T. Kawai, T. Yasumi, N. Mitsuiki,
O. Ohara, I. Toyoshima, K. Hasegawa, H.
Ichinose, T. Heike. Florence, Italy,
October 3-6 2012

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies.
“Chronic Mucocutaneous Candidiasis
Caused by a Gain-of-Function Mutation
in the STAT1 DNA-Binding Domain” Y.
Yamazaki, M. Yamada, S. Takezaki, M.
Kato, M.-J. Park, K. Maruyama, N. Chida,
O. Ohara, I. Kobayashi, T. Ariga.
Florence, Italy, October 3-6 2012

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies. “Rapid
detection of intracellular p47phox and
p67phox by flow cytometry in patients
with chronic granulomatous disease” T.
Wada, M. Muraoka, T. Toma, T.
Shigemura, K. Agematsu, H. Moriuchi, O.
Ohara, T. Morio, A. Yachie. Florence,

Italy, October 3-6 2012

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies. “*NLRP3*
somatic mosaicism can cause
Muckle-Wells syndrome” K. Izawa, R.
Nishikomori, H. Oda, K. Nakagawa, E.
Hiejima, K. Yoshioka, J. Abe, T. Kawai,
T. Yasumi, T. Heike, A. Hijikata, O.
Ohara, M. Saito, T. Nakahata, T. Kawai,
S. Takei. Florence, Italy, October 3-6
2012

15th Biennial Meeting of the European
Society for Immunodeficiencies.
“Induced Pluripotent Stem Cells derived
from patients with Reticular Dysgenesis”
K. Oshima, A. Niwa, K. Imai, S.
Nakamura, Y. Jindai, T. Tanaka, M.
Yanagimachi, O. Ohara, H. Yabe, S.
Kojima, T. Nakahata, S. Nonoyama, M.K.
Saito. Florence, Italy, October 3-6 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書

疫学解析、患者レジストリの構築

研究分担者 佐藤 弘樹
防衛医科大学校病院 医療情報部 助教

研究要旨

患者や患者家族との会合により、Pier により解決できる現状の課題点を整理した結果、個人電子医療記録ノート機能とコミュニケーション機能の2つが重要であることを明らかにした。これらの知見をもとに Pier のプロトタイプを構築し、試験運用を実施した。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群患者や患者家族らが患者レジストリ Pier に求めているニーズを調査し、それらに基づいたプロトタイプの Pier を構築する。

B. 研究方法

PID 患者支援団体「PID つばさの会」の患者理事(研究協力者)らとの会合により、患者や患者家族が感じている現状の問題点やニーズを調査し、個人電子医療記録 Pier により解決できる課題点を整理した。また、Pier において記載が必要な項目(検査結果、日常生活の記録など)や画面表示機能(時系列表示など)についても精査し、プロトタイプの Pier を作成した。

C. 研究結果

短い診察時間では、詳細な情報を患者側から医療側へ十分に伝えることが難しく、情報の重要性の認識も患者側と医療側で大きく異なることもあることが改めて示された。患者とその家族において、患者の日常の生活の記録を管理したいというニーズのみならず、患者同士での症状や生活の工夫などについての意見交換や交流の場として、掲示板機能への期待も高いことが明らかとなった。

Pier(プロトタイプ)には、プロフィール、症状、検査結果、感染症、治療に関する情報を記録する機能を実装した。血圧や体温などについては、経時的なグラフ表示など、視覚的な理解を助ける工夫を設けた。現在は一部の

患者と患者家族に対して試験的に運用を行い、改善が必要な点について整理し、適宜改修を行っているところである。

D. 考察

本研究の結果、患者や患者家族が Pier に求める機能は大きく 2 つに大別されることが整理された。1 点目が個人電子医療ノートであり、病歴、症状、検査データ、治療経過、日常の出来事などを自ら記録、管理する機能である。このノートを日常生活で記録することにより、PID 専門医を受診する際に印刷して提示することも可能となり、診療の向上につながることを期待される。2 点目がコミュニケーション機能である。患者や患者家族同士で、症状や生活の工夫についての意見の交換や、交流を行える場のニーズが高いことが明らかとなった。

記録した内容のうち、一定範囲を医師側にも公開するなど、医師側との連携についても検討している。また、一般医、専門医、基礎研究者らからなる患者レジストリ PIDJ ネットワークとの連携についても検討課題であるが、現時点では十分に達成できておらず、今後の課題である。

E. 結論

患者や患者家族との会合により、

Pier により解決できる現状の課題点を整理した結果、個人電子医療記録ノート機能とコミュニケーション機能の 2 つが重要であることを明らかにした。これらの知見をもとに Pier のプロトタイプを構築し、試験運用を実施した。記載された臨床情報の統計解析、PIDJ との連携や、Pier の継続的な維持発展に向けた環境作り、Pier を生かしたアンケート調査事業等への応用についてはこれからの検討事項である。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kamae C, Nakagawa N, Sato H, Honma K, Mitsui N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S. Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles. *Journal of allergy and clinical immunology* (in press) Oct 2012.

2. 学会発表

佐藤弘樹, 今井耕輔. 原発性免疫不全症患者レジストリに求められる機能・役割に関する検討. 第 71 回日本公衆衛生学会総会. 日本公衆衛生学会誌 59(10) 426 2012.10

月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

第 71 回 日本公衆衛生学会総会 (2012 年 10 月)

抄録

原発性免疫不全症候群患者レジストリに求められる 機能・役割に関する検討

佐藤弘樹, 今井耕輔

【目的】

原発性免疫不全症候群 (PID) は、免疫系に生まれつき異常を示す疾患群であり、診断後直ちに適切な治療を開始する必要があるが、適切な治療がなされていない例も多数存在する。難治性疾患克服研究事業 (臨床調査研究分野) 原発性免疫不全症に関する調査研究班が 2006 年に構築した免疫不全症の診断のための全国規模のネットワーク (PIDJ ネットワーク) では、一般医がデータベースに入力した患者情報や送付検体の解析結果等を基にして PID 研究班関連施設による正確な診断や助言を得ることができる。PIDJ ネットワークにより既知遺伝子変異と免疫異常症状との関係について次第に明らかになる一方で、診断や症状のコントロール、予後解析等に必要な臨床情報は未だ十分に得られていない。そこで PID 患者支援団体である NPO 法人 PID つばさの会が主体となり、患者や患者家族が日々の症状や治療等を記録するレジストリを構築し、記載された情報を既存の PIDJ ネットワークに提供し、より効果的な診療に役立てることを計画し

た。本発表ではレジストリ構築にあたり、必要な登録項目や機能に関する検討結果を報告する。

【方法】

患者および患者家族との話し合いにより、患者側からニーズが高い内容について整理した。同時に、データベース業者による技術的な見地からの実現性の可否、医師理事らによる医療的見地から見た妥当性についても検討を行った。

【結果】

患者や家族からは、症状の経過、検査データや治療内容、生活の様子などを記録し、系統的に管理したいというニーズが高いことが明らかとなった。一方で、生活上の変化を詳細に記載するために記述的に症状を記録する日記形式への要望も示された。

【考察】

患者レジストリは単純なデータベースではなく、部位や症状単位での経時的な管理ができる個人電子医療記録機能と

記述的な記録が必要であると考えられた。PIDJ ネットワークへの情報提供については、提供範囲を自身で決定したいという希望があり、そのための仕組みも必要である。本研究での成果を基に、原発性免疫不全症候群のよりよい診療の実現に資するようなレジストリ構築を目指していきたい。

- * 本研究は、平成 24 年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)の助成により実施中の研究の一部である(研究代表者：今井耕輔)。



原発性免疫不全症患者レジストリ に求められる機能と役割

佐藤 弘樹¹⁾, 今井 耕輔²⁾

1) 防衛医科大学校病院 医療情報部

2) 東京医科歯科大学 小児周産期地域医療学講座

原発性免疫不全症(PID)とは

- 免疫系に生まれつき異常を示す疾患群
- 細胞(T細胞、B細胞、好中球)あるいは蛋白(抗体、補体)の欠損
- 易感染性を呈し、早期診断、早期治療を行わなければ致命的

治療

- 抗菌剤の投与、ガンマグロブリンの定期補充などによる感染症の予防
- 造血幹細胞移植による根治的な治癒も期待
- 早期治療が必要だが、適切な治療がなされていない症例も多く存在